

Innovations in the treatment of non-small cell lung cancer

Citation for published version (APA):

Wink, K. C. J. (2019). *Innovations in the treatment of non-small cell lung cancer*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Optima Grafische Communicatie. <https://doi.org/10.26481/dis.20191204cw>

Document status and date:

Published: 01/01/2019

DOI:

[10.26481/dis.20191204cw](https://doi.org/10.26481/dis.20191204cw)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

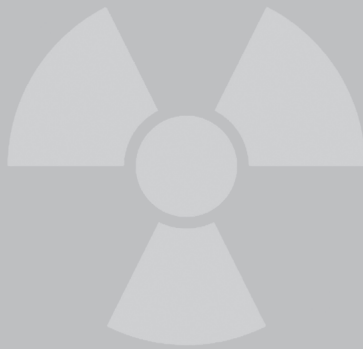
Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Samenvatting



SAMENVATTING

De afgelopen decennia is er vooruitgang geboekt in de behandeluitkomst van het niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) middels verbeterde systeemtherapie, geavanceerde operatie technieken en moderne radiotherapie technieken. Desondanks blijft de prognose matig, waarbij een groot deel van de patiënten binnen afzienbare termijn afstandsmetastasen ontwikkelt en aan de ziekte komt te overlijden. Bovendien kan de toxiciteit van de behandeling aanzienlijk zijn, vooral bij de behandeling van de (lokaal) gevorderde stadia. Het belangrijkste doel van dit proefschrift was het onderzoeken van diverse innovatieve strategieën om de aanpak en prognose van NSCLC te verbeteren, zonder toename van toxiciteit. Er werd onderzoek gedaan naar klierrecidieven na stereotactische ablatieve radiotherapie (SABR) voor beperkt stadium NSCLC, metformine gebruik tijdens concurrent chemoradiatie voor lokaal gevorderd NSCLC en deeltjesstraling voor een beperkt stadium en recidief NSCLC.

De standaard behandeling van een beperkt stadium niet-kleincellig longcarcinoom bestaat uit een resectie, meestal van de gehele longkwab waarin de tumor zich bevindt (een zogenaamde lobectomie). Daarbij worden ook hilaire en mediastinale lymfeklieren verwijderd, om te controleren op eventuele occulte lymfekliermetastasen. Voor patiënten die inoperabel zijn vanwege comorbiditeit of niet geopereerd willen worden, vormt SABR een goed alternatief. SABR bestaat uit hoog gedoseerde, zeer precieze bestraling in een beperkt aantal fracties. De beschreven lokale controle is >90%, wat vergelijkbaar is met operatieve behandeling. De bestraling wordt door patiënten meestal goed verdragen, zonder significante achteruitgang van de longfunctionaliteit (ook bij patiënten met een bij aanvang matige longfunctie) en kwaliteit van leven. Een verschil met operatieve behandeling is dat de lymfeklieren niet pathologisch geëvalueerd worden. In **hoofdstuk 2** beschrijven we in een systematische review van de beschikbare literatuur de incidentie van, en risicofactoren voor, het optreden van lymfekliermetastasen na SABR of chirurgie bij patiënten met een beperkt stadium niet-kleincellig longcarcinoom. De gerapporteerde gemiddelde incidentie van RR na SABR in de 16 geïnccludeerde studies was 9.6% (range 0-28.6%). Studies die regionale controle vergeleken tussen patiënten die SABR of resectie hadden ondergaan vonden een vergelijkbaar percentage lymfeklierrecidieven, ondanks de lymfeklierdissectie bij de geopereerde patiënten. Het niet behandelen van de lymfeklieren bij SABR lijkt dus niet te leiden tot meer regionale recidieven, hoewel dat wel vaak verwacht wordt. Mogelijke verklaringen die in de literatuur genoemd worden zijn 'toevallige' dosis in de lymfeklieren in de nabijheid van de bestraalde tumor (met als gevolg sterilisatie van micrometastasen), verschillen in follow-up en SABR patiënten zouden vaker overlijden als gevolg van aanwezige comorbiditeit (niet-kanker gerelateerd). De volgende risicofactoren voor het krijgen van een klierrecidief na SABR

worden beschreven: het mannelijk geslacht en een verlaagd hemoglobinegehalte in het bloed (anemie). Ook bleek 'toevallige' stralingsdosis hilar of mediastinaal van invloed: hoe hoger de dosis, hoe lager de regionale recidiefkans. In de chirurgische literatuur werden de volgende risicofactoren aangetoond: occulte kliermetastasering ten tijde van operatie, ingroei van de tumor in de viscerale pleura (het longvlies) oftewel viscerale pleurale invasie (VPI) en aanwezige tumorcellen in de bloed- en lymfvaten in de tumor (lymfovasculaire invasie). Een duidelijke subgroep van patiënten met een hoge kans op een lymfeklierrecidief kon echter niet gedefinieerd worden op basis van onze review. Het identificeren van patiënten met een hoog risico op occulte kliermetastasen en een (geïsoleerd) regionaal recidief is wenselijk om de diagnostische work-up van patiënten en de frequentie en uitgebreidheid van follow-up beter te sturen en te individualiseren. Dit is vooral relevant in geval van fitte, operabele patiënten die SABR verkiezen boven een operatie. Deze patiënten zijn potentieel fit genoeg om adjuvante systeemtherapie te ondergaan in geval van een hoog risico op een (loco)regionaal recidief en in opzet curatieve salvage behandeling als een recidief daadwerkelijk optreedt.

In **hoofdstuk 3** staan de resultaten beschreven van een retrospectief cohortonderzoek bij 554 patiënten die stereotactisch bestraald zijn voor een beperkt stadium niet-kleincellig longcarcinoom (stadium cT1-3N0M0). De primaire uitkomst die werd geëvalueerd is het optreden van een lymfeklierrecidief na SABR, zonder aanwijzingen voor metastasen op afstand (geïsoleerd regionaal recidief, IRR). Gekeken is naar de incidentie van IRR en eventuele voorspellende factoren. De prognostische waarde van de aanwezigheid en mate van contact van de tumor met de pleura (thoraxwand en fissuren) werd getest als surrogaat voor VPI. Hiervoor werd gebruik gemaakt van de computertomografie (CT) scans die waren vervaardigd ten behoeve van SABR planning. Bij 79% van de patiënten was sprake van contact van de tumor met de pleura, over een mediane lengte van 23mm. In totaal kon voor 494 patiënten gekeken worden naar de incidentie van IRR, welke 4% bedroeg (21/494). Gedurende de follow-up werden bij 91 patiënten (18%) metastasen op afstand geconstateerd. De cumulatieve incidentie van IRR en afstands-metastasen bedroegen na 1, 2 en 5 jaar respectievelijk 2%, 3%, 7% en 8%, 15% and 21%. De algehele overleving na 2 jaar bedroeg 71%. Van de patiënten met een IRR kreeg 43% palliatieve symptoombestrijding en slechts 33% radicale behandeling. Contact met de viscerale pleura bleek niet geassocieerd met een van de uitkomsten. Bij multivariate analyse correleerde het klinisch tumorstadium met het ontwikkelen van metastasen op afstand. Verder onderzoek naar risicofactoren voor occulte lymfekliermetastasen, lymfeklier recidieven, het ontstaan van afstandsmetastasen en overlijden is geïndiceerd. Voorspellende factoren kunnen geïntegreerd worden in predictiemodellen en gebruikt worden voor risico-gerichte diagnostiek, behandeling en follow-up na SABR.

In **hoofdstuk 4** hebben we bij patiënten met een lokaal gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom onderzocht wat de invloed is van het gebruik van metformine (een veel gebruikt glucose verlagend middel bij diabetes mellitus) tijdens concurrent chemoradiatie. Van dit medicijn worden in diverse (pre-)klinische studies anti-kanker effecten beschreven bij diverse vormen van kanker, inclusief het niet-kleincellig longcarcinoom. Er werden 682 patiënten geïnccludeerd, waarvan 59 metformine gebruikten tijdens hun behandeling. Er waren geen significante verschillen tussen de controlegroep en metforminegroep wat betreft tumorgrootte en -stadium, conditie, geslacht, histologie of bestralingsdosis. De mediane leeftijd bij diagnose was 63 jaar en de patiënten waren meestal in een goede algehele conditie. Wel waren de patiënten die metformine gebruikten gemiddeld 7 jaar ouder ($p < 0.001$). De gemiddelde totale bestralingsdosis die werd gegeven bedroeg 66.1 Gy (range 50 – 129.6 Gy) in gemiddeld 31 fracties (range 19 – 45) van gemiddeld 2.3 Gy (range 1.2 – 5.4 Gy). Na een mediane follow-up van 18 maanden hadden 210 van alle patiënten (31%) een locoregionaal recidief ontwikkeld, waarvan 14 metformine gebruikten tijdens de behandeling (24%, $p = 0.15$). De mediane overleving bedroeg 33 maanden in de metforminegroep en 23 maanden in de controle groep ($p = 0.39$). De progressie-vrije overleving en overleving zonder metastasen op afstand was significant beter in de metforminegroep. Na twee jaar had 74% van de patiënten in de controlegroep en 53% van de patiënten in de metforminegroep afstandsmetastasen ontwikkeld ($p = 0.01$). De progressie-vrije overleving bedroeg na twee jaar 58% versus 37%, in het voordeel van de metforminegroep ($p = 0.01$). Metformine gebruik bleek bij multivariate analyse een significante onafhankelijke variabele voor de progressie-vrije overleving en overleving zonder metastasen op afstand. Onze bevindingen ondersteunen het belang van prospectieve (gerandomiseerde) trials naar het toevoegen van metformine aan de standaard behandeling van NSCLC.

Hoofdstuk 5, 6 en 7 in dit proefschrift hebben betrekking op de toepassing van deeltjesstraling met protonen of koolstof-ionen voor het niet-kleincellig longcarcinoom. De fysieke eigenschappen van straling met protonen of koolstof-ionen, vooral wat betreft dosisdistributie, kunnen ervoor zorgen dat gezonde weefsels rondom het doelgebied beter gespaard worden. In **hoofdstuk 5** worden de resultaten van een review naar de klinische uitkomsten en technische aspecten van het gebruik van deeltjesstraling voor de behandeling van beperkt en lokaal gevorderd NSCLC beschreven. Meerdere studies lieten een dosimetrisch voordeel zien voor protonen of koolstof-ionen in vergelijking met fotonen. De gerapporteerde klinische uitkomsten lijken voor alle ziektestadia overeen te komen met reeds bekende data over patiënten bestraald met fotonen. De toxiciteit is op zijn minst vergelijkbaar en mogelijk lager met deeltjes. In de meeste studies werd de inmiddels 'verouderde' passieve scatter techniek (PST) toegepast, gebruikt makend van collimators en compensators om het tumorvolume in zijn geheel te bestra-

len. Met de modernere ‘potloodbundel’ scanning techniek (PBS), wordt het doelvolumepunt-voor-punt gescand met een smalle protonenbundel, waardoor intensiteitsgemoduleerde protonentherapie mogelijk is (IMPT). Een mogelijk nadeel van IMPT is dat deze techniek gevoeliger is voor de ademhalingsbeweging dan de PST. De wisselwerking tussen de beweging van de tumor tijdens de bestraling (bijvoorbeeld met ademhaling) en de afgegeven potloodbundels kan bijvoorbeeld een nadelig effect hebben op de dosisverdeling: een bepaald punt in de tumor kan meerdere keren bestraald worden of steeds worden ‘overgeslagen’. Dit zogenaamde ‘wisselwerkingseffect’ kan leiden tot over- of onderdosering in het doelvolumen.

In **hoofdstuk 6** wordt de dosis in diverse risico organen en de mogelijkheden tot dosis escalatie vergeleken tussen diverse SABR technieken: intensiteitsgemoduleerde radiotherapie (IMRT), continue boogbestraling (volumetric arc therapy, VMAT), Cyberknife, PST of intensiteitsgemoduleerde koolstof-ionen (intensity modulated carbon-ion therapy, IMIT). Deze *in silico* studie werd uitgevoerd binnen het internationale ‘Radiation Oncology Collaborative Comparison’ (ROCOCO) consortium, gebruik makend van de planning CTs van 24 stereotactisch bestraalde patiënten. De voorgeschreven dosis was 60Gy in 8 fracties van 7,5Gy en de tumoren waren overwegend perifeer in de buurt van de thoraxwand gelegen. Gemiddeld was de dosis in de risico organen het laagst voor IMIT. De absolute dosis verlaging was echter beperkt, waarbij de klinische relevantie onduidelijk is. VMAT en Cyberknife resulteerden ook in betere sparing van de normale weefsels in vergelijking met IMRT. PST bleek te resulteren in een hogere dosis in de thoraxwand en de ribben vergeleken met IMRT en de conformaliteit liet te wensen over. Ook was PST de meest beperkende techniek voor dosisescalatie. Op basis van onze studie lijkt de toegevoegde waarde van bestraling met protonen of koolstof-ionen voor perifeer gelegen stadium I tumoren beperkt. De mogelijke voordelen zullen waarschijnlijk niet opwegen tegen de extra kosten voor deze state-of-the-art behandeling. Voor bepaalde subpopulaties met beperkt stadium NSCLC kunnen protonen of IMIT mogelijk wel voordelen bieden. Nader onderzoek kan worden overwogen bij patiënten met centrale tumoren (dichtbij kritieke structuren als centrale bloedvaten, hart of hoofdbronchus), grote tumoren, multipole tumoren of in geval van herbestraling.

De mogelijkheden met betrekking tot herbestraling hebben we onderzocht in **hoofdstuk 7**, opnieuw binnen het ROCOCO consortium. Voor elk van de 24 eerder bestraalde patiënten werden zeven bestralingsplannen gemaakt, elk met een van zeven verschillende bestralingstechnieken (VMAT, driedimensionale conformatie radiotherapie (3D-CRT), IMRT, tomotherapie, Cyberknife, PST en IMPT). Per casus waren individuele dosis constraints voor de risico organen beschikbaar, rekening houdend met de eerder ontvangen bestraling om de stralingstolerantie van de gezonde weefsels niet te over-

schrijden. Het ontbreken van intensiteitsmodulatie leidde bij 3D-CRT en PST tot meer concessie aan de dekking van het doelvolumen in vergelijking met de andere modaliteiten. De belangrijkste conclusie van de studie is dat met een vergelijkbare dekking van het doelgebied, de IMPT plannen resulteerden in een lagere gemiddelde dosis in hart en longen en minder uitwaaiing van lage dosis in de longen. De gemiddelde en maximum dosis in andere risico organen (bijvoorbeeld slokdarm, luchtwegen en mediastinale structuren) waren vergelijkbaar tussen de modaliteiten of iets beter met IMPT. Voorzichtigheid blijft wel geboden, want met een doelgebied dichtbij of overlappend met eerder bestraalde structuren kan ernstige toxiciteit optreden na re-irradiatie, ook met protonen.

In het huidige proefschrift werden diverse innovatieve strategieën geëxploreerd om de behandeling en daarmee de prognose van patiënten met stadium I-III niet-kleincellig longcarcinoom te verbeteren. Met dat doel voor ogen is het belangrijk om over- en onderbehandeling van patiënten te voorkomen door een individuele, patiënt gerichte aanpak. Predictiemodellen waarmee patiënten met de hoogste recidiefkans en/of kans op toxiciteit geïdentificeerd kunnen worden zijn essentieel om gepaste diagnostiek, therapie, adjuvante behandeling en follow-up in te zetten.

De optimale indicaties voor de behandeling van het niet-kleincellig longcarcinoom met protonen moeten verder gespecificeerd worden. Wat betreft de dosisdistributie zal IMPT gunstiger uitvallen in vergelijking met PST, mits voldoende rekening gehouden kan worden met de gevoeligheid van IMPT voor beweging en dichtheidsverschillen.